PARIJS

76

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS
HOTEL-DIEU

ANNEE 1973

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(doctorat d'Etat)

par

Philippe AUBRY
Interne des Hôpitaux de Paris
né le 4 Juin 1947 à CHOISY-LE-ROI (Val de Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

INTOXICATIONS MASSIVES PAR LA QUINIDINE ET L'AJMALINE - A PROPOS DE 37 CAS

Président : Monsieur Michel GAULTIER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS
HOTEL-DIEU

ANNEE 1972 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(doctorat d'Etat)

par

Philippe AUBRY
Interne des Hôpitaux de Paris
né le 4 Juin 1947 à CHOISY-LE-ROI (Val de Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

INTOXICATIONS MASSIVES PAR LA QUINIDINE ET L'AJMALINE A PROPOS DE 37 CAS

Président : Monsieur Michel GAULTIER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur GAULTIER
qui m'a fait l'honneur de bien vouloir
être le Président de cette thèse

A Madame le Docteur CONSO
dont les conseils me furent fort
utiles pour la rédaction de cette
thèse.

A mes Maîtres d'Externat :

- Monsieur le Docteur MICHON
- Monsieur le Docteur CALVET
- Monsieur le Professeur GAULTIER
- Monsieur le Professeur BERNIER
- Monsieur le Professeur DI MATTEO
- Monsieur le Professeur FUNK BRENTANO

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548020_0040

A mes Maitres d'Internat :

- Monsieur le Professeur GAULTIER
- Monsieur le Professeur BOUR
- Monsieur le Professeur GALEY

A mes Parents

A ma Famille

Dès 1749, l'action favorable de la poudre de Quinquina sur les palpitations est notée.

La Quinidine est découverte en 1833 par HENRY et DELONDRE et caractérisée par PASTEUR en 1848 mais ce n'est qu'en 1918 que FREY en décrit l'utilisation pour le traitement des troubles du rythme.

Après une période où de nombreux cardiologues la condamnent, la Quinidine est de nouveau utilisée. Actuellement, le développement de la régularisation des troubles du rythme par choc électrique externe a réduit ses indications dans les cas aigus; mais elle garde toute sa valeur pour la prévention des récidives.

Comme la Quinine, la Quinidine est extraite de l'écorce du tronc et des racines de Quinquina. On trouve cet arble dans la Cordillière des Andes.

L'Ajmaline a été extraite des racines du Rauwolfia Serpentina en 1931 par R. et S.H. SIDDIQUI. Son utilisation en cardiologie remonte à dix ans.

Elle est commercialisée par les Laboratoires SERVIER sous le nom de Cardiorythmine.

Les intoxications par l'Ajmaline et la Quinidine sont rares. Nous en avons trouvé une vingtaine de cas dans la littérature; nous décrirons 57 cas observés à la Clinique Toxicologique de l'Hôpital Fernand Widal (Paris).

Après un rappel de la pharmacologie de la Quinidine et de l'Ajmaline, nous ferons une synthèse des troubles observés et du traitement prescrit dans les cas trouvés dans la littérature.

Nous envisagerons ensuite les cas observés à l'Hôpital Fernand Widal.

.../...

PHARMACOLOGIE

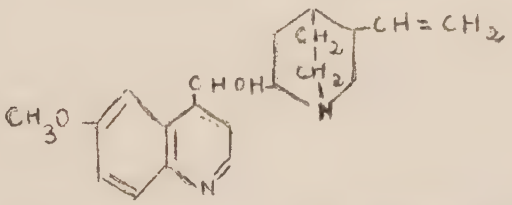
Nous étudierons successivement :

- la formule
- l'absorption
- l'élimination
- le mécanisme d'action
- les méthodes de dosage

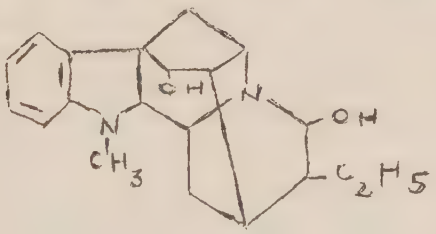
de la Quinidine et de l'Ajmaline.

La Quinidine est formée par un noyau quinoléïque et par un noyau quinuclidique porteur d'un azote tertiaire; ces deux noyaux sont reliés par un chainon alcool.

La Quinidine est l'isomère dextrogyre de la Quinine.



La formule de l'Ajmaline est C20H2602N2. Sa formule développée n'a été établie qu'en 1956 par WOODWARD.



La Quinidine est absorbée très facilement par la partie proximale de l'intestin grêle; le pic maxima de concentration sanguine est atteint en 2-3 heures.

Il y a accumulation au niveau du foie, de la rate, des poumons, des protéines plasmatiques et des globules.

La liaison avec l'albumine a été étudiée par CONN et LUCHI (5) par mesure des constantes de dissociation et de l'énergie de liaison : à pH 7,4, la constante est de $1,3 \times 10^{4}$ et l'énergie de 5,3 kg-cal/mole de Quinidine. Chaque mole d'albumine possède une zone de réception pour la Quinidine.

En mélangeant 2 solutions concentrées l'une à 4g % de sérum-albumine et l'autre à 5mg/l de Quinidine, 80 % de la Quinidine est liée.

.../...

Diverses expériences ont permis de trouver le site de liaison.

- Lorsque l'on met en présence de la 4OH-méthyl-6-méthoxyquinoléine avec de l'albumine, la constante d'association est de 5×10^3 et l'énergie de liaison de 5 kg-cal soit un peu moins que la liaison Quinidine-albumine. L'anneau quinuclidique contribue donc peu à la liaison.

- La liaison de la 6 méthoxy-quinoléine avec l'albumine possède une constante de dissociation de 6×10^4 et une énergie de liaison de 4,4 kg-cal. Six moles peuvent se fixer sur une mole d'albumine.

- La liaison 4 hydrométhylquinoléine-albumine possède une constante de dissociation de 9×10^3 et une énergie de liaison de 4,1 kg-cal. L'albumine présente 4 pôles réceptifs.

- La liaison quinoléine-albumine a une constante de dissociation de $1,7 \times 10^3$ et une énergie de liaison de 3,5 kg-cal. Un mole d'albumine comporte 8 pôles récepteurs.

- Si on met en présence de la Quinidine, de l'albumine et de la Quinoléine, cette dernière entre en compétition avec la Quinidine pour se fixer sur les pôles récepteurs de l'albumine.

- Le tri-éthylène diamine inhibe peut la liaison Quinidine-albumine. Le T.E.D. est identique au noyau quinuclidine et possède également un radical azote chargé positivement. Ce noyau intervient donc pour peu dans la liaison, au moins quand N est positif. A pH 10, le radical N est neutre; l'albumine possède alors 3 poles récepteurs. Le T.E.D. neutre entre en compétition avec la Quinidine neutre pour la fixation sur ces 2 poles supplémentaires. Au total, la plupart de l'énergie de liaison est fournie par le noyau quinoléine. Cette liaison est plus probablement due à des liaisons hydrogène qu'à des forces de VAN DER WALLS.

Le radical azote se lierait avec l'azote de l'imidazole de l'Histidine, le radical méthoxy avec le groupe hydroxyle de la Sérine et l'alcool secondaire avec le groupe hydroxyle de la Tyrosine.

A ph 7,4, le noyau quinuclidique joue peu de rôle dans la liaison; son azote chargé positivement empêche surtout qu'il y ait plus d'une liaison Quinidine-Albumine. Mais l'action de la Quinidine sur le coeur est liée au noyau quinuclidique.

Le parallélisme entre la liaison Quinidine-Albumine et Quinidine-protéines cellulaires a été faite par une seule étude : la liaison avec l'endotoxine d'Escherichia Coli. Il y a 1,5 site récepteur par mole d'endotoxine. Mais la constante d'association est bien plus grande.

Le rôle du noyau quinuclidine pourrait être expliqué par la disposition de la Quinidine à la surface des cellules cardiaques : le noyau quinoléine se place au centre, fixé sur la protéine et le noyau quinuclidique en périphérie.

.../...

Elle est éliminée très rapidement par le rein, en partie sous forme active : la Quinidine apparaît dans les urines une haure après absorption. Cette élimination urinaire est diminuée par l'alcalinisation des urines.

Une partie du médicament est métabolisée par le foie mais l'insuffisance hépatique n'influe pas sur les doses thérapeutiques.

L'Ajmaline ne s'accumule pas dans le myocarde mais est rapidement éliminée par les urines. En effet :
- administrée par voie intra-veineuse, elle apparaît dans les urines en 10 à 30 minutes. La recherche est négative 4 à 5 heures après l'injection
- administrée par voie intra-musculaire, elle apparaît dans les urines en 30 à 60 minutes et pendant plusieurs heures
- administrée par voie bucale, elle apparaît au bout d'une heure et l'élimination persiste 8 heures.

Par contre, l'influence du pH urinaire sur cette élimination n'a pas été étudiée; l'alcalinisation des urines doit cependant diminuer cette élimination, l'Ajmaline étant un corps alcalin.

Au niveau de la membrane cellulaire, la Quinidine agit sur la perméabilité aux ions Na+ et K+.

Normalement, la concentration du sodium extra-cellulaire est 3 à 15 fois supérieure à la concentration intra-cellulaire et la concentration du potassium intra-cellulaire 30 à 50 fois supérieure à la concentration extra-cellulaire; ce gradient de concentration est responsable de la différence de potentiel.

La dépolarisation correspond à l'entrée de sodium dans la cellule et la repolarisation à la sortie de potassium.

La Quinidine ralentit l'entrée passive de sodium durant la dépolarisation. Il en résulte un ralentissement et une baisse de l'amplitude du "spike". La vitesse de donduction étant liée à la dépolarisation, il y a ralentissement de la donduction.

Elle diminue également la perte passive du potassium durant la repolarisation; la période réfractaire relative est donc augmentée.

Mais il n'y a pas d'augmentation de la durée du potentiel d'action. L'absence de changement dans la valeur du potentiel de repos démontre que la concentration en cations est normale.

La Quinidine augmente l'entrée intra-cellulaire de potassium durant la phase de repos diastolique en agissant sur la pompe à sodium. Elle supprime donc la dépolarisation diastolique spontanée caractéristique du tissu nodal.

.../...

Ces actions sont confirmées par diverses expériences (30) :

- la fréquence et l'amplitude des contractions d'un coeur isolé de lapin sont réduites par l'adjonction de Quinidine au liquide de perfusion. Cet effet est supprimé par l'appauvrissement en potassium du liquide de perfusion.

- inversement, l'augmentation de la concentration en potassium augmente les effets de la Quinidine sur une oreillette isolée.

- la baisse du taux de sodium dans le liquide de perfusion en augmente les effets.

WATANABE, DREIFUS et LIKOFF étudient la modification des effets de la Quinidine par le potassium (42).

Ils prennent un lot de 25 coeurs osilés de lapin. Le ler groupe est perfusé par une solution de Quinidine et de potassium à 5,6 mEq par litre. Après 30 minutes, la concentration en Quinidine est maintenue mais la concentration en potassium est abaissée à 0,8 mEq par litre.

Pour le 2ème groupe, on adopte le protocole inverse.

Le 3ème groupe est perfusé avec un liquide contenant 12 mEg/l de potassium.

Le 4ème groupe est perfusé avec un liquide pauvre en potassium.

Les résultats sont les suivants :

- Pour le ler groupe

La Quinidine diminue le potentiel d'action et le potentiel de repos des fibres myocardiques mais de façon peu significative. Elle diminue surtout le rythme maximum de dépolarisation et la durée du potentiel d'action par unité de temps.

La baisse de la concentration en potassium dans la deuxième partie de l'expérience augmente de façon significative ces deux derniers facteurs.

- Pour le 2ème groupe, il y a augmentation du potentiel d'action et du potentiel de repos; par contre, le rythme maximum de dépolarisation n'est pas augmenté de façon significative.

Quand on ajoute de la Quinidine, il y a peu de modification de ces facteurs bien que le pouls ralentisse.

.../...

- Dans le cas du 3ème groupe, le rythme maximum de dépolarisation et le potentiel de repos diminuent progressivement jusqu'à l'arrêt ventriculaire.

La durée du potentiel d'action par unité de temps est peu modifiée jusqu'à survenue de la dépolarisation complète.

- La perfusion du 4ème groupe par un liquide pauvre en potassium entraine une augmentation du potentiel d'action et du rythme maximum de dépolarisation.

Ces diverses expériences permettent donc d'énoncer les actions réciproques de la Quinidine et du Potassium : les effets dépresseurs sur le myocarde de la Quinidine sont bloqués par la baisse du taux de potassium extra-cellulaire. La Quinidine augmente la période réfractaire, or la baisse du taux de potassium inhibe cette action et l'augmentation du taux la favorise.

La diminution du rythme maximum de dépolarisation est corrigée par la baisse du taux de potassium extra-cellulaire.

En outre, un taux initial bas empêche l'apparition des effets de la Quinidine.

Au total, la baisse de la kaliémie annule les effets de la Quinidine alors que l'augmentation de la kaliémie les développe. Ce fait doit être pris en considération en cas de traitement.

Le mécanisme d'action intime de la Quinidine est moins bien connu (6).

Le noyau quinuclidique est porteur d'un azote tertiaire qui, au pH physiologique porte une charge positive. Cette charge joue un grand rôle dans les effets de la Quinidine car des variations du pH les dissocient.

De même, le blocage chimique de cet azote tertiaire supprime les effets antiarythmisants de la Quinidine.

Elle se lie activement avec les protéines ou les lipoprotéines de la membrane cellulaire ou du reticulum endoplasmique.

Plusieurs hypothèses sont formulées :

- elle diminue l'activité de nombreux enzymes tels que l'A.T.P.ase Cette action limiterait l'énergie nécessaire à l'accélération des ions.

- Pour d'autres, la charge positive de l'azote tertiaire gêne le transfert transmembranaire des ions potassium ou sodium.

.../...

Elle peut aussi inhiber le pouvement des ions calcium; or le passage des ions Ca+ à travers la membrane est lié à celui des ions Na+.

Pour d'autres, enfin, la Quinidine serait un antagoniste de l'acétylcholine; un des rôles de cette dernière serait d'augmenter la taille des pores de la membrane cellulaire et stimuler le transfert des ions.

Quel que soit le mécanisme intime d'action de la Quinidine, il permet d'expliquer son action sur le coeur : elle diminue l'excitabilité du coeur et a donc un effet bathmotrope négatif. Ceci s'explique par sa double action : augmentation de la période réfractaire relative et diminution de la dépolarisation diastolique spontanée.

Selon la théorie de LEWIS, la fibrillation auriculaire est entretenue par un influx se propageant avec un mouvement circulaire.

En augmentant la période réfractaire, la Quinidine arrête ce mouvement; en effet, l'influx revient au moment où la cellule n'est pas excitable.

Pour certains, cependant, l'action sur la période réfractaire observée à dose thérapeutique semble trop faible pour expliquer l'action antiarythmisante.

La Quinidine a une action dromotrope négative : elle ralentit la conduction dans le tissu ventriculaire et dans le faisceau de HIS.

Cette action se traduit sur l'E.C.G. par un allongement des espaces PR, QRS et QT.

Cette action risque d'entrainer une dissociation auriculo-ventriculaire ou la naissance d'un foyer ectopique ventriculaire avec "torsades de pointes".

A forte dose, la Quinidine a une action chronotrope négative : elle diminue le rythme cardiaque.

Cette action, pour certains, n'est pas due à une action vagale centrale car elle persiste après atropine mais à une action myocardique directe. Pour d'autres, les deux mécanismes sont responsables. En fait, le mode d'action principal semble l'augmentation de la période réfractaire du noeud sino-auriculaire d'où diminution de la formation des impulsions.

A hautes doses, la Quinidine provoque un arrêt du coeur pardiastole.

La Quinidine a une action inotrope négative. Mais cette diminution de la contractilité cardiaque n'est pas appréciable en clinique et n'apparaît qu'à fortes doses.

.../...

A côté de cette action cardiaque principale, la Quinidine possède quelques autres propriétés :

- sur le muscle strié: la Quinidine augmente la tention provoquée par une stimulation même sur un muscle énervé; elle augmente le potentiel d'action; elle allonge la période réfractaire et transforme donc une réponse tétanique en une série de contractions à rythme propre.

Elle a une action curarisante; elle diminue la polarité de la plaque motrice à l'acétyl-choline.

Ces propriétés sont utilisées dans le traitement des crampes nocturnes.

- sur les muscles lisses : à faible dose, elle les contracte puis, à fortes doses, elle les paralyse. La Quinidine contracte l'utérus.

- Elle excite puis déprime le système nerveux central.

- Elle possède également les propriétés de la Quinine : analgésique, antipyrétique et schizonticide mais son action est beaucoup plus faible.

Mesure de la Quinidinémie :ala méthode la plus simple et la plus rapide est la fluorométrie. En effet, en milieu acide, la Quinidine et ses dérivés ont une fluorescence naturelle.

La mesure peut se faire directement sur le plasma débarrassé de ses protéines par filtration ou après élimination des produits de dégradation par des solvants appropriés.

La mesure est également possible dans les urines par la même méthode.

L'intérêt d'une telle mesure est très variable selon les auteurs.

SOKOLOW signale qu'une réduction des fibrillations auriculaires est obtenue pour une Quinidinémie inférieure à 10 mg 1 cm^3; d'autre part, des signes de toxicité sont exceptionnels pour des doses inférieures à 6 mg 1 cm3.

Pour METZGER, la Quinidinémie doit^être de 6,1 mg/cm3 pour que le traitement soit efficace. Mais la dose nécessaire pour obtenir un tel taux varie selon les sujets.

Mais la plupart des auteurs reconnaissent qu'il y a peu de parallélisme entre la Quinidinémie et l'efficacité du traitement ou les signes d'intoxication en raison de la grande variation de sensibilité des sujets.

.../...

Le seul intérêt de la mesure de la Quinidinémie semble être en cas de traitement d'entretien : l'existence d'un "seuil critique de rechute".

Le dosage de l'Ajmaline se fait sur les urines par extraction chloroformique.

La mesure se fait ensuite par photocolorimétrie. Les résultats ont une marge d'erreur de 5 %.

Le mécanisme d'action de l'Ajmaline est sensiblement le même que celui de la Quinidine et son action sur le coeur n'en diffère que par des détails.

Au niveau de la membrane cellulaire, elle agit, comme la Quinidine, en modifiant la perméabilité aux ions potassium et sodium.

Son action sur le système cardio-vasculaire a été étudiée par SCHMITT et SCHMITT par expérimentation chez le chien chloralosé ou le lapin uréthanisé (34).

Pour une dose de 1 à 5 mg/kg, on observe une chute de la tension artérielle.

La chute de la pression systolique est supérieure à la chute de la pression diastolique, ce qui entraine un pincement de la différentielle.

Cette chute tensionnelle n'est pas antagonisée par la section des 2 vagues ou par l'atropine.

Elle est secondaire à une baisse du débit cardiaque par diminution du volume d'éjection systolique.

A faible dose (2 mg/kg), l'Ajmaline ne modifie pas les résistances périphériques. Par contre, à fortes doses (4-6 mg/kg) elle les augmente, ce qui empêche la chute importante du débit cardiaque.

A la dose de 1-2 mg/kg, l'Ajmaline inhibe en partie l'action hypertensive de l'Adrénaline et de la Noradrénaline.

Elle ne diminue pas les effets bradycardysants et hypotenseurs de l'acétyl-choline et de l'excitation électrique du Pneumogastrique.

Pour certains auteurs et en particulier SCHMITT, l'Ajmaline possède une action Inotrope négative; cette action est moins forte que celle de la Quinidine.

Pour un petit nombre d'autres, elle serait Inotrope positive, ce qui permettrait de la prescrire, contrairement à la Quinidine, en cas d'atteinte myocardique.

.../...

A faible dose, la Quinidine accélère le coeur, probablement par action réflexe alors qu'elle est normalement bradycardysante.

L'action sur le myocarde peut être étudiée par l'électro-cardiogramme :

- l'Ajmaline possède une action dromotrope négative : elle diminue la vitesse de conduction auricu-ventriculaire et intraventriculaire.

On observe d'abord un élargissement de QRS; lorsque la durée de QRS est supérieure de 30 % à la valeur de départ, il y a augmentation parallèle de PR. En augmentant les doses, on aboutit à un blocauriculo-ventriculaire avec le risque de fibrillation ventriculaire. A dose encore plus forte, on obtient un arrêt du coeur en systole.

- Elle diminue l'excitabilité myocardique et a donc une action bathmotrope négative.

Cette action s'explique par l'augmentation de la période réfractaire secondaire à la diminution de la vitesse de repolarisation du myocarde.

Cette action se traduit sur l'E.C.G. par l'allongement de l'espace QT.

Sur l'oreillette isolée de lapin entrainée électriquement l'action de l'Ajmaline sur l'allongement de la période réfractaire est deux fois plus puissante que l'action de la Quinidine pour une concentration en Ajmaline de 10^{-5}, la fréquence à laquelle l'oreillette répond aux stimulations est diminuée de 30 % alors qu'elle n'est diminuée que de 14 % pour la même concentration en Quinidine.

Donc pour KLEINSORGE, le pouvoir thérapeutique de l'Ajmaline serait davantage dû à son action bathmotrope qu'à son action dromotrope; ceci donne une sécurité plus grande pour le risque de survenue de dissociation auriculo-ventriculaire.

En résumé, l'action de l'Ajmaline sur le myocarde est comparable à celle de la Quinidine :
- elle diminue la conduction myocardique
- elle diminue l'excitabilité du myocarde.

La prenière action serait cependant moins importante et en outre, l'Ajmaline est bradycardysante.

Ces propriétés permettent d'expliquer l'action de l'Ajmaline sur les troubles du rythme ventriculaire ou auriculaire.

Elle agit directement sur le myocarde car ses effets ne sont pas modifiés par décérébration, vagotomie ou sympatectomie.

.../...

A côté de cette action cardiaque principale, l'Ajmaline possède quelques autres propriétés sur l'organisme :

- elle agit sur les vaisseaux coronaires : elle entrainerait une vasodilation coronaire

Pour SCHMITT, l'Ajmaline diminue la résistance vasculaire coronaire.

- elle n'a pas d'action sur le système nerveux autonome.

- au niveau du système nerveux central, elle aurait une légère action tranquillisante.

- enfin, l'Ajmaline stimule les contractions utérines.

OBSERVATIONS DEJA PUBLIEES

Nous étudierons maintenant les divers cas d'intoxication relevés dans la littérature.

Nous avons trouvé deux cas caractéristiques d'intoxication par la Quinidine :

Il s'agit d'une femme de 57 ans ayant absorbé 20 comprimés de 200 mg de Quinidine (21)

Au bout d'une heure et demie, elle présente une ataxie avec somnolence et vomissements mais pas de convulsions. A la 3ème heure, elle fait une crise type "grand mal". Trois crises identiques se répètent dans les trois heures suivantes.

A l'examen, on note :

- une peau froide et cyanosée
- un pouls à 90 par minute avec une tension artérielle à 50/20mm de mercure
- une respiration à 24 cycles par minute
- il n'y a pas de turgescence des jugulaires et l'auscultation cardiaque est normale
- à l'auscultation pulmonaire, on trouve des sibilants d'apparition secondaire
- au point de vue neurologique, cette malade est dans un coma stade II sans signe de localisation. Le fond de l'oeil est normal.

La kaliémie est de 3,3 mEq par litre.

Des E.C.G. sont pratiqués à intervalles réguliers.

A l'admission, on note un élargissement de l'onde P et une augmentation de la durée de PR, QRS et QT.

A la 4ème heure, QRS est de 24/100 de seconde et QT de 52/100.

Le pouls est à 107. L'E.C.G. évoque une hyperkaliémie.

A la 6ème heure, apparaissent des extra-systoles ventriculaires.

A la 15ème heure, PR et QRS sont normaux mais la repolarisation est toujours retardée.

A la 48ème heure, l'E.C.G. est pratiquement normal.

.../...

Devant ces diverses manifestations, plusieurs traitements sont appliqués :

On perfuse d'abord 900 ml de lactate de sodium; mais il n'y a aucun effet sur l'E.C.G. ou la T.A.

On prescrit alors 100 mg de Métaraminol dans 1 litre de glucosé isotonique, ce qui a pour effet d'augmenter la tension artérielle; on poursuit par 88 mEq de bicarbonate de sodium puis 45 mEq de Chlorure de potassium dans 1 litre de glucosé isotonique.

La pression veineuse est alors de 18 cm d'eau.

L'absence d'urines à la 3ème heure fait prescrire une injection intra-veineuse de Furosémide.

La tension est alors supérieure à 10 de maxima et le pH sanguin à 7,33.

L'enregistrement d'extra-systoles ventriculaires fait poser l'indication d'une sonde d'entrainement électro-systolique intra-ventriculaire droite.

La malade a repris connaissance à la 12ème heure et sa sortie a pu être prononcée le 4ème jour.

Deux dosages de la Quinidinémie ont été faits :

- 9,7 mg/l à la 6ème heure
- 0,35 mg/l à la 80ème heure.

Deuxième cas :

Un enfant de 3 ans absorbe plus de 1,6 g de sulfate de Quinidine (39).

L'E.C.G. montre un allongement caractéristique de PR et QRS. Ces troubles disparaissent en 18 heures.

Nous avons également trouvé plusieurs cas d'intoxication par l'Ajmaline.

Un homme de 24 ans, traité depuis 10 ans pour tachycardie paroxystique est trouvé inconscient une demi-heure après avoir absorbé 2,240 g d'Ajmaline (20).

Son pouls est imprenable, sa tension artérielle est à 7,5/5 avec cyanose des extrémités.

L'E.C.G. montre :

- un pouls à 50/90
- des arrêts ventriculaires de 1 à 2 secondes
- l'absence d'ondes P
- QRS : 28/100 et QT : 92/100.

.../...

On prescrit une perfusion de 8 mg de Métaraminol qui remonte la tension. Mais quand le rythme de la perfusion est diminué, apparaissent des mouvements cloniques avec perte de connaissance et apnée nécessitant une respiration assistée.

L'E.C.G. est de plus en plus anormal avec QRS : 32/100 et des épisodes de "torsade de pointe" à la 4ème heure. Mais la diurèse est abondante.

A la 7ème heure, QRS est à 16/100 avec B.B.G.

A la 36ème heure, l'E.C.G. est normal ainsi que la conscience.

Une femme de 60 ans est vue 2 heures après l'absorption de 2 g d'Ajmaline (26).

A l'admission, elle est consciente mais somnolente avec des nausées.

Le pouls est à 60 et la tension artérielle à 14/7 (20/11 habituellement).

L'E.C.G. montre :
PR : 32/100
QRS : 18/100 avec des images de BBD
QT : 60/100
de rares extra-systoles ventriculaires.

On prescrit une diurèse par Mannitol à 10 %.

A la 7ème heure, l'E.C.G. montre :
PR : 26/100
QRS : 15/100
QT : 55/100

Il est revenu à la normale à la 20ème heure.

La conscience est normale en 5 heures et la tension remonte à 16 puis 18 de maxima.

Une fillette de 2 ans absorbe accidentellement 1 g d'Ajmaline (8).

Elle est vue dans un coma profond avec hypotension, hypothermie et oligurie. L'E.C.G. montre un aspect de "torsades de pointes".

Des injections de Néosynéphrine entrainent une amélioration puis brutalement le tableau s'aggrave avec défaillance circulatoire.

La mort survient à la 17ème heure.

.../...

Une femme de 27 ans absorbe 1,8 g d'Ajmaline (28).

Elle est découverte 2 h. 30 après, obnubilée et dans un état de choc. La tension est à 7,5/5,5 et le pouls à 80 par minute.

L'E.C.G. montre :
un bloc de branche droit
PR : 22/100
QRS : 17/100
QT : 52/100

A la 3ème heure survient un accès de "torsades de pointe" à 150 par minute puis une fibrillation auriculaire. Elle est réduite par choc électrique; mais le pouls étant de 150 par minute, on pose une perfusion de Xylocaïne à 1 % qui le ramène à 90 par minute.

A la 4ème heure, la tension artérielle est à 7,5/5 avec anurie et convulsions; un autre accès de "torsades de pointe" fait augmenter le débit de Xylocaïne.

A la 5ème heure, l'E.C.G. montre une "torsade de pointe" lente associée à une bradypnée, une mydriase et une anurie; la malade est intubée et on perfuse du mannitol, du bicarbonate et de l'Isuprel. La tension artérielle remonte à 10/7 en 20 minutes mais un autre accès de "torsades de pointe" fait represcrire de la Xylocaïne.

A la 8ème heure, l'E.C.G. est en rythme sinusal avec QRS à 22/100. Les signes de choc ont disparu.

A la 10ème heure, la conscience est normale et à la 30ème heure, l'E.C.G. est normal.

Une fillette de 18 mois absorbe 250 mg d'Ajmaline (13). Peu après, elle présente des phases d'agitation puis une cyanose avec aréflexie.

Les bruits du coeur sont assourdis avec pouls imprenable et tension artérielle effondrée.

L'E.C.G. montre un bloc auriculo-ventriculaire.

On prescrit 1,5 mg de Noradrénaline.

De nouvelles crises cloniques surviennent mais le pouls remonte à 40 par minute.

On perfuse alors du lactate de sodium puis du sérum physiologique.

L'état de cette fillette s'améliore et les troubles disparaissent en quelques jours.

.../...

Une femme absorbe les 2 g d'Ajmaline qui lui avaient été prescrits pour des palpitations (29). Elle est examinée à la 3ème heure : elle est consciente et se plaint de nausées.

Le pouls est à 80 par minute et la tension artérielle à 9/5; il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque mais l'auscultation trouve un bruit de galop méso-systolique.

La kaliémie est de 4,6 mEq/l.

L'E.C.G. montre :
un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré avec PR à 40/100
QRS à 15/100
QT à 60/100

Cette malade est mise sous surveillance sans traitement particulier.

Cinq heures après, PR n'est plus que de 26/100 et QRS de 12/100.

Le lendemain de l'intoxication, l'E.C.G. est normal.

Un homme de 42 ans absorbe 1,05 g d'Ajmaline associée à quelques comprimés de Trinitrine et d'Amitriptyline et à de l'alcool (19).

Ce malade est inconscient lors de son hospitalisation avec chute transitoire de la tension artérielle.

Après un épisode transitoire de tachycardie supraventriculaire, l'E.C.G. s'est normalisé.

Le traitement prescrit consiste en :

500 ml de sérum physiologique avec 20 mg de Furosémide
puis 500 ml de glucosé à 5 %
puis 500 ml de sérum physiologique.

En 18 heures, les signes d'intoxication ont totalement disparu.

.../...

Nous résumerons les différentes manifestations observées par le tableau suivant :

DOSES	Troubles neurologiques	Vomissements	QRS
4 g Quinidine	Grand mal	+	24/100
1,6 g Quinidine	0		Allongé
2,2 g Ajmaline	Coma I		22/100
2 g Ajmaline	Somnolence	+	18/100
1 g Ajmaline	Coma IV - Décès		Torsades
1,8 g Ajmaline	Obnubilation		17/100
250 mg Ajmaline	Agitation		BAV
2 g Ajmaline	0	+	16/100 - BAV
1,05 g Ajmaline	Coma I		TSV

OBSERVATIONS RELEVEES A FERNAND WIDAL

Nous avons trouvé 37 cas d'intoxications par la Quinidine ou l'Ajmaline depuis 1967 à la Clinique Toxicologique de l'Hôpital Fernand Widal.

Il s'agit de :

11 intoxications par l'Ajmaline (Cardiorythmine des Laboratoires SERVIER)

24 intoxications par le Phenylbarbiturate de Quinidine (Natisedine des Laboratoires NATIVELLE)

1 intoxication par l'Hydroquinidine des Laboratoires HOUDE

1 intoxication par le Phénylbarbiturate de Quinidine (NUIDOR).

Parmi ces observations, nous décrirons en détail les 17 cas ayant entrainé des manifestations typiques et nous ferons un résumé pour les autres cas.

1er cas : Madame H... âgée de 27 ans, absorbe environ 3g d'Ajmaline plus quelques comprimés d'Immenoctal.

Il s'agit de sa troisième ou quatrième tentative de suicide.

Elle est vue à la 3ème heure : elle est obnubilée avec un pouls à 80 et une tension artérielle à 8,5-5.

Puis brusquement apparaît un coma "profond" avec bradycardie à 30, tension artérielle à 6 de maxima et troubles de la conduction intraventriculaire.

On perfuse alors de l'Isuprel.

L'E.C.G. demeure inchangé. Puis survient un arrêt cardiaque; on monte une sonde endocavitaire.

Devant un autre arrêt cardiaque, on perfuse du Lactate et du Chlorure de Potassium ce qui entraîne une amélioration.

Madame H. est transférée à Fernand Widal à la 16ème heure.

Elle est dans un coma 0-I avec agitation.

La tension artérielle est à 11-5 et le pouls à 92.

L'E.C.G. montre : PR à 16/100
QRS à 8/100
QT à 24/100

Il n'y a pas de troubles de la repolarisation.

On institue un traitement par perfusion de lactate puis diurèse osmotique neutre.

Une heure après l'admission, l'E.C.G. montre un aspect de "torsades de pointes" cédant par massage cardiaque externe et oxygène.

.../...

Un autre épisode nécessite un choc de 300 joules; le pouls est alors à 55 avec QRS à 30/100.

Une perfusion de 100 ml de Lactate ramène QRS à 12/100.

On corrige les troubles ioniques (Na : 152 mEq/l
(K : 5,2 mEq/l
(RA : 75 vol
(pH : 7,55.

Plusieurs épisodes identiques se succèdent nécessitant trois chocs de 300 joules.

Il n'y a pas ensuite de nouveaux troubles et la malade se réveille.

Il faut cependant noter la persistance d'extra-systoles nodales.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par une dose sérieuse d'Ajmaline.

D'importants troubles de la conduction intraventriculaire sont traités par sonde endocavitaire qui n'a pas entraîné une bonne activité cardiaque et surtout perfusion de lactate. Des épisodes de "torsades de pointes" nécessitent des chocs.

L'évolution est favorable.

2ème Cas : Mlle C... âgée de 18 ans, absorbe dans un but d'autolyse, 60 comprimés de Cardiorythmine 5 soit 3g d'Ajmaline.

Elle est vue à la 2ème heure : elle est consciente mais a un teint "gris". Le pouls est à 50 par minute.

L'E.C.G. montre des complexes QRS élargis.

On pose alors une perfusion de Lactate mais on ne fait pas de lavage gastrique.

Survient alors un arrêt cardiaque avec mydriase qui est récupéré par massage cardiaque externe.

Une trentaine d'accidents identiques se succèdent en 1 heure et demie.

Durant cette période, diverses drogues sont perfusées
- Isuprel (5 ampoules)
- Hemisuccinate d'hydrocortisine : 100 mg
- Chlorure de Calcium : 2g
- Glucosé à 30 % : 40 cm3

L'activité électrique réapparaît avec une tension à 8 ½/9 de maxima, ce qui permet un transfert à Fernand Widal.

Elle y arrive à la 7ème heure : elle est dans un coma stade IV avec :
- myosis bilatéral
- hypertonie des membres supérieurs avec mouvements d'enroulement périodique
- hypotonie des membres inférieurs. Les rotuliens sont abolis mais les achiléens présents.

La tension artérielle est à 10/5 et le pouls à 132 par minute.

Sur l'E.C.G., on trouve : PR 8/100
QRS : 8/100
QT : 40/100
Pas de trouble de la repolarisation.

On entreprend un traitement par Glucosé Isotonique et Nor-Adrénaline en raison de la déplession en catécholamine certaine.

Mais la malade reste dans un coma stade III avec tendance hypertensive en raison des perfusions de Noradrénaline.

Il n'y a pas de modification électrocardiographique et survient une infection pulmonaire.

Il n'y a donc plus de problème cardiaque cardiaque mais le problème d'un coma persistant.

Une hute tensionnelle est récupérée par hemisuccinate d'hydrocortisone et sang.

Divers E.E.G. pratiqués permettent de conclure à un coma dépassé et cette malade meurt à la 72ème heure.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par une forte dose d'Ajmaline.

Des problèmes cardiaques initiaux ont pu être résolus mais, par contre, le coma a persisté et cette malade est décédée. L'origine de ce coma est vraisemblablement anoxique ou toxique.

3ème Cas : Monsieur P... âgé de 35 ans, absorbe 40 comprimés de Cardiorythmine 5 soit 2g d'Ajmaline.

C'est sa 3ème tentative d'autolyse.

Il est vu à la 2ème heure :
- il est pâle avec des tremblements
- la tension est à 11/4 et le pouls à 82.

Deux lavages gastriques, le 2ème sous apomorphine, ne ramènent pas de comprimés.

Il arrive à Fernand Widal à la 3ème heure : il est conscient mais obnubilé avec une tension à 11/7,5 et un pouls à 64.

Sur l'E.C.G. (Fig 1), on note :
PR : 24/100
QRS : 14/100
des troubles diffus de la repolarisation avec sus-dénivellation de ST et T négatif
des grandes ondes S jusqu'en V7.

On perfuse 400 ml de Lactate avec du chlorure de Potassium.

Le débit de la perfusion doit être ralenti car la tension monte jusqu'à 16/10.

.../...

Après cette perfusion, l'E.C.G. montre : (Fig 2)
PR : 18/100 puis 15/100
QRS : 12/100 puis 10/100
QT : 40/100
Il n'y a plus de trouble de la repolarisation.

En 24 heures, l'E.C.G. est normal.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication pure par 2g d'Ajmaline.

On constate des troubles de la conduction intraventriculaire et auriculo-ventriculaire qui cèdent sous perfusion de Lactate.

4ème Cas : Monsieur S... âgé de 18 ans 1/2, absorbe 35 comprimés de Cardiorythmine 5 et 7 comprimés d'Atrium. C'est sa première tentative d'autolyse.

Il est vu à Fernand Widal à la 8ème heure : il est conscient avec une tension à 15/9 et un pouls à 84.

L'E.C.G. montre : PR : 20/100
QRS : 16/100
QT : 36/100
Pas de trouble de la repolarisation.

On met ce malade sous scope et on perfuse 500 ml de Lactate avec du Chlorure de Potassium.

Le relais est pris par une diurèse osmotique neutre.

L'E.C.G. après 8 heures montre : PR : 16/100
QRS : 8/100
QT : 40/100

En 12 heures, l'E.C.G. est normal.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par 1,75g d'Ajmaline. On note des troubles de la conduction intra-ventriculaire cédant sous lactate.

5ème Cas : Mademoiselle H... âgée de 17 ans, absorbe en milieu hospitalier 10 comprimés de Cardiorythmine 10. Sa tension est à 10,5/7.

Elle est transportée à Fernand Widal à la 5ème heure.

Elle est consciente avec une tension à 12/7 et un pouls à 100.

L'E.C.G. montre : QRS : 18/100
gros troubles de la repolarisation.

Cette malade est alors mise sous scope et on perfuse un flacon de Lactate de sodium.

L'E.C.G. fait le lendemain est redevenu normal :
PR : 12/100
QRS : 6/100
QT : 32/100
pas de troubles de la repolarisation.
Le pouls est à 78.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication mixte par 1,5g d'Ajmaline. Elle a entrainé de gros troubles de la conduction intra-ventriculaire et de la repolarisation ayant cédé sous lactate.

6ème Cas : Mademoiselle A... âgée de 17 ans, absorbe 15 comprimés de Cardiorythmine 10. C'est sa première tentative d'autolyse.

Elle est vue à la 3ème heure.

Elle est consciente avec une tension à 7 de maxima et un pouls à 80.

L'E.C.G. montre un élargissement de QRS.

On lui fait un lavage gastrique et on perfuse 300 cm3 de Lactate de Sodium.

Elle est transférée à Fernand Widal à la 7ème heure. Elle est consciente mais agitée avec une tension à 12/7 et un pouls à 84.

L'E.C.G. montre : PR 20/100
QRS : 12/100
QT 28/100
Pas de troubles de la repolarisation.

On prescrit une diurèse osmotique neutre.

L'évolution est rapidement favorable.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par 1,50 d'Ajmaline. Un lavage gastrique précoce est effectué. L'évolution est favorable.

7ème Cas : Monsieur C... âgé de 23 ans absorbe dans un but d'autolyse de nombreux comprimés :
- 15 comprimés de Cardiorythmine 10
- 6 " de Valium 10
- 7 " d'Equanil
- quelques comprimés de Mandrax.

C'est sa première tentative d'autolyse.

Il est vu à la 3ème heure : Il est conscient mais présente des tremblements généralisés avec une tension à 7/5.

L'E.C.G. montre : QRS : 12/100
PR : 20/100

On fait un lavage gastrique et on perfuse 250 ml de Lactate de sodium.

Il est transféré à Fernand Widal à la 6ème heure : Il est conscient et présente toujours ses tremblements. La tension est à 11,5/7.

Un nouvel E.C.G. montre : PR : 20/100
QRS : 16/100
QT 40/100
pas de troubles de la repolarisation.

On perfuse 400 ml de Lactate puis du glucosé isotonique.

.../...

Les tremblements cessent rapidement.

A la 12ème heure, l'E.C.G. montre : PR : 20/100
QRS : 12/100
QT : 24/100

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication polymédicamenteuse comprenant 1,50g d'Ajmaline.

L'évolution est rapidement favorable.

8ème Cas : Madame M... âgée de 48 ans, absorbe 40 comprimés de Cardiorythmine 5 et 250mg de Nozinan.

Elle est vue à la 1ère heure : Elle est consciente, ce qui permet de lui faire un lavage gastrique.

Puis rapidement elle perd connaissance avec une tension imprenable et un pouls rapide.

Sur l'E.C.G., le PR est à 20/100. On pose alors une perfusion de Lactate.

Elle est admise à Fernand Widal à la 7ème heure : Elle est consciente mais obnubilée. La tension est à 10/6 et le pouls à 72.

L'E.C.G. montre : PR 20/100
QRS : 14/100
QT : 24/100
Pas de troubles de la repolarisation.

On arrête alors la perfusion de lactate et on la remplace par une diurèse osmotique neutre.

L'évolution est favorable en quelques heures.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par 2g d'Ajmaline ayant eu un lavage gastrique précoce.

Elle a présenté quelques troubles de la conduction intraventriculaire cédant rapidement sous traitement.

9ème Cas : Monsieur L... âgé de 25 ans, absorbe 80 comprimés de Cardiorythmine 10.

Il est aussitôt transporté à Fernand Widal où il arrive en arrêt cardiaque.

L'E.C.G. est plat.

Une réanimation intensive ne permet pas d'obtenir une reprise de l'activité cardiaque.

Conclusion : Il s'agit dunè intoxication massive par 8g d'Ajmaline ayant entrainé un arrêt cardiaque brutal et irréversible.

10ème Cas : Madame M... âgée de 28 ans, absorbe 20 comprimés de Natisédine soit 2g de Phénylbarbiturate de Quinidine.

Elle arrive à Fernand Widal vers la 3ème heure : elle est dans un coma stade I avec une tension à 9,5/6.

.../...

L'E.C.G. (Fig. 3) montre : PR : 20/100
QRS : 16/100
et image de B.B.D. complet.

La kaliémie est à 2,8 mEq/l.

Cette malade est aussitôt mise sous scope et on perfuse du Lactate avec du Chlorure de Potassium.

Après 250 cm3 (Fig. 4), PR : 16/100
QRS : 8/100
QT : 32/100

On prend alors le relais par une diurèse osmotique neutre.

En 24 heures, la conscience est redevenue normale.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication pure par la Quinidine. On observe des troubles typiques de la conduction intra-ventriculaire qui cèdent rapidement sous lactate.

L'évolution est rapidement favorable.

11ème Cas : Madame D... âgée de 20 ans, absorbe 10 comprimés de Natisédine et 12 comprimés d'Hydroquinidine associé à du Librium et du gaz butane.

Elle est vue à la 8ème heure : elle est obnubilée avec des vomissements; la tension est à 14/8 et le pouls à 100.

A la 9ème heure, survient brutalement une aggravation avec pâleur, chute tensionnelle à 10/5 et pouls à 120.

La malade est alors transportée à Fernand Widal : elle est pâme mais consciente et présente des vomissements et des frissons.

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, les pupilles dilatées.

La tension est à 12/6 et le pouls à 76.

L'E.C.G. révèle un aspect de "torsades de pointes" (Fig. 5).

Cette malade est aussitôt mise sous scope et perfusés en Lactate et chlorure de potassium.

Après 750 ml, le pouls est à 65 et sur l'E.C.G. (Fig. 6)
QRS : 12/100
QT : 60/100

On perfuse en tout 3 flacons de lactate puis le relais est pris par une diurèse osmotique neutre.

En 14 heures, l'E.C.G. est normal.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par 1g de Phenylbarbiturate de quinidine et 1,8g d'Hydroquinidine.

Cette intoxication a provoqué une "torsade de pointes" qui a rapidement régressé sous Lactate.

.../...

12ème Cas : Madame C... âgée de 64 ans, absorbe 15 comprimés de Natisédine et 16 comprimés de Mogadon.

Dans les antécédents, on trouve un infarctus du myocarde datant de 5 ans.

Elle est vue à Fernand Widal quelques heures après l'intoxication.

Elle est dans un coma stade III-IV avec réflexes ostéotendineux présents, tension à 15/6 et pouls à 80.

L'E.C.G. montre : PR : 16/100
QRS : 8/100
T plat dans toutes les dérivations
Q en aVR

La malade est alors intubée et on perfuse du T.H.A.M.

La conscience redevient normale en 24 heures.

Des ondes T négatives apparaissent de V3 à V6 avec persistance de l'ischemie.

Un ionogramme sanguin révèle une hypokaliémie à 2,8 mEq/l due à l'apport insuffisant de Potassium lors de l'alcalinisation par le T.H.A.M.; elle est corrigée par des perfusions de potassium.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par 1,50g de Phenylbarbiturate de Quinidine ayant entraîné un coma stade III régressant en 48 heures; la ventilation assistée est nécessaire pendant cette période.

L'évolution est favorable mais il persiste une ischémie faisant reprendre le traitement anti-coagulant.

13ème Cas : Madame B... âgée de 18 ans, absorbe 20 à 25 comprimés de Natisédine.

Elle est vue à Fernand Widal quelques heures après l'intoxication.

Elle est dans un coma stade I avec mydriase, tension à 10,5/5 et pouls à 100.

L'E.C.G. montre : PR : 18/100
QRS : 12/100
QT : 44/100
troubles diffus de la repolarisation évoquant une hypokaliémie.

La kaliémie est à 3,5 mEq/l.

Dosages de Quinidine : Sang : 5 γ/ml
Urines : 780 γ/ml

Le pH urinaire est à 6.

On prescrit une diurèse osmotique alcaline.

La malade se réveille en 12 heures.

.../...

Le nouvel E.C.G. montre : QRS : 6/100
PR 12/100
QT : 32/100
pas de trouble de la repolarisation.
avec comme dosages de la Quinidine : sang : 3 γ/ml
urines : 187 γ/ml.

La kaliémie est de 3,9 mEq/l.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par 2g à 2,5g de phenylbarbiturate de Quinidine ayant entrainé un coma stade I; l'évolution est favorable en 12 heures.

14ème Cas : Madame P... âgée de 63 ans, absorbe 40 comprimés de Natisédine.

Elle est vue à la 2ème heure.

Elle est consciente mais obnubilée avec une tension à 9/6 et un pouls à 140.

On pratique alors un lavage gastrique de 14 litres et la malade est dirigée sur Fernand Widal où elle arrive à la 4ème heure.

Elle est consciente avec une tension à 12/7 et un pouls à 80.

L'E.C.G. montre : PR 20/100
QRS : 16/100 en D
QT : 42/100
T plats.
Aspects de B.B.D.

On institue une diurèse osmotique alcaline et une surveillance sous scope.

On note quelques extra-systoles ventriculaires.

Après 24 heures, PR est à 24/100 avec B.B.D. persistant.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par 4g de phenylbarbiturate de Quinidine. Les troubles de la conduction étaient probablement préexistant mais persistent des extra-systoles ventriculaires qui ont sans doute motivé le traitement par la Quinidine antérieur à l'intoxication. Ce traitement doit être poursuivi.

15ème Cas : Madame B... âgée de 25 ans, absorbe 40 comprimés de Natisédine.

Elle est hospitalisée à Fernand Widal à la 6ème heure : elle est dans un coma stade I avec une tension à 9/6 et un pouls à 120.

L'E.C.G. montre : PR : 20/100
QRS : 12/100
T plat dans toutes les dérivations.

On institue une diurèse osmotique neutre.
L'évolution est favorable en 12 heures.

.../...

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par 4g de Phenylbarbiturate de Quinidine.

On trouve quelques signes d'hypokaliémie. L'évolution est favorable.

16ème Cas : Madame D... âgée de 73 ans, absorbe 20 comprimés de Natisedine avec 40 comprimés de Natirose et 20 comprimés de Valium 10mg.

Il existe de nombreuses tentatives d'autolyse dans les antécédents.

Elle est vue à la 2ème heure : elle est dans un coma profond avec des réflexes cornéens et ostéo-tendineux.

La tension est à 7 de maxima et le pouls à 10.

Il y a un encombrement pulmonaire important. La malade est alors intubée et on pose une perfusion de Lactate de sodium (300 ml) puis de Dextran-Sorbitol.

Elle arrive à Fernand Widal à la 5ème heure : elle est dans un coma stade III avec pupilles normales et réflexes ostéo-tendineux présents.

La tension est à 9,5/6, le pouls à 60 et la pression veineuse à 25 cm d'eau.

L'E.C.G. montre : PR : 16/100
QRS : 10/100
QT : 40/100
un aspect d'hypokamiénie.

Des dosages de Quinidine sont faits à plusieurs reprises

Sang : 3,2 γ/ml
2,3 "
1,9 "

Urines : 175 γ/ml
95 "

On met en route une diurèse osmotique neutre avec 3g de chlorure de potassium par flacon.

45 minutes après l'arrivée, la tension est à 6 de maxima avec même pression veineuse.

A l'E.C.G., le rythme cardiaque est irrégulier. On perfuse alors de l'Isuprel à raison de 5 ampoules dans 500 cm3 de glucosé 5.

La tension monte à 10/6 et la pression veineuse descend à 22 cm d'eau avec un pouls à 100.

Ensuite apparaît un bigeminisme avec extra-systoles ventriculaires.

La compression des globes oculaires déclenche un flutter qui fait injecter 50 mg de Xylocaïne en intra-veineuse.

Devant la persistance des troubles, on prescrit de l'Avlocardyl puis, à la 9ème heure, la montée d'une sonde d'entrainement électrosystolique.

Après cette pose, la tension est à 8 de maxima et la pression veineuse à 20 cm d'eau. L'entrainement est à 120/par minute.

La malade se réveille à la 48ème heure mais existe alors un problème respiratoire avec anoxie du à une sérieuse infection pulmonaire.

L'E.C.G. décèle une ischémie antéro-latérale étendue (D2 - D3 - VF - V2 à V6) qui fait prescrire des anti-vitamines K. Cet accident est peut-être du à l'hypoxie.

La ventilation assistée est maintenue 120 heures, la diurèse osmotique neutre 36 heures et l'entrainement 110 heures.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par 2g de Phenylbarbiturate de Quinidine avec apparition paradoxale de troubles du rythme ayant nécessité une sonde d'entrainement.

L'évolution est favorable mais il persiste une ischémie myocardique.

17ème Cas : Monsieur M... âgé de 22 ans, absorbe 40 comprimés de Natisedine et 20 comprimés de Valium 10.

Dans les antécédents, on note une péricardite virale il y a deux ans dont les séquelles justifiaient le traitement.

Il est vu par son médecin 8 h. 30 après l'intoxication. Sa tension est à 11/7 et son pouls à 140.

Il est aussitôt transporté à Fernand Widal où il arrive en arrêt cardiaque.

Malgré une intubation immédiate, un massage cardiaque externe et une perfusion de Lactate et d'Isuprel, la reprise de l'activité cardiaque ne peut être obtenue.

Conclusion : Il s'agit d'une intoxication par 4g de Phenylbarbiturate de Quinidine découverte tardivement et ayant entrainé un arrêt cardiaque.

Nous ferons maintenant un résumé de manifestations observées dans les 20 autres cas d'intoxications. Ils ont provoqué des troubles caractéristiques mais les observations sont moins nettes que les 17 cas précédents.

L'intoxication est souvent associée à des autres médicaments, et en particulier des barbituriques, ce qui fausse l'appréciation de l'état de conscience.

Dans 1 cas, l'association avec de l'alcool a fait craindre la survenue d'un delirium tremens.

Dans 7 cas, on a pu pratiquer un lavage gastrique précoce ce qui a limité les effets de l'intoxication. Par exemple, Madame L. âgée de 37 ans, absorbe 40 comprimés de Natisedine soit 4g de Phenylbarbiturate de Quinidine. Elle est vue à la 1ère heure et un lavage d'estomac lui est fait. Cette intoxication n'entraine ni trouble de

la conscience ni modification de l'E.C.G. et l'évolution est favorable en quelques heures sous diurèse osmotique alcaline. Dans les cas précédents, des doses identiques ont entrainé des troubles de la conscience et de l'E.C.G.

Un lavage gastrique (de 10 litres) pratiqué trois heures après l'ingestion de 30 comprimés de Natisédine a ramené des comprimés. Dans ce cas encore, l'évolution s'est faite sans trouble de la conscience ou de la fonction cardiaque.

Dans un cas d'intoxication par la Natisédine associée à un barbiturique d'action rapide, les troubles de la conscience apparaissent très précocement avant qu'un lavage gastrique puisse être tenté. Il peut être fait (10 litres) après intubation; le retour de la conscience est rapide et il n'y a pas de troubles cardiaques sous diurèse osmotique alcaline.

Dans 7 cas, les troubles de la conscience associés à des troubles respiratoires imposent une intubation avec ventilation assistée; cette intubation n'est nécessaire que quelques heures en moyenne. Mais dans tous ces cas, l'intoxication par kes anti-arythmisants est associée à des barbituriques.

Au total, d'après les divers cas que nous venons de décrire, le tableau typique de l'intoxication par les anti-arythmisants de la famille de la Quinidine ou de l'Ajmaline est le suivant :

- la conscience est en général normale pendant les 2-3 heures qui suivent l'intoxication. On peut alors noter dans certains cas des nausées voire des vomissements,
- les troubles de la conscience vont de la simple somnolence au coma profond,
- les signes électrocardiographiques apparaissent également au bout de 2-3 heures.
  Typiquement, on observe des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire soit un allongement de PR et de QRS.

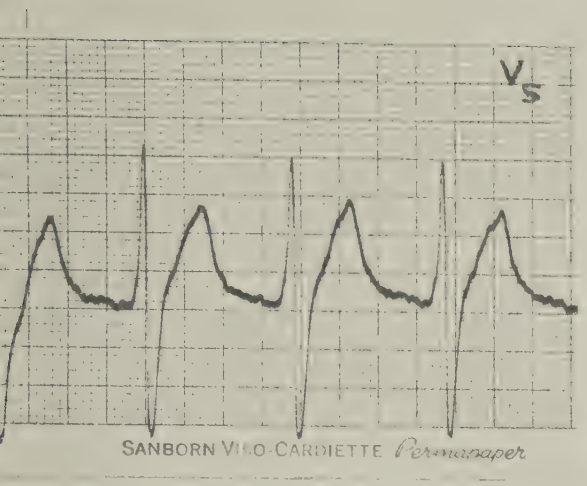


Fig 1

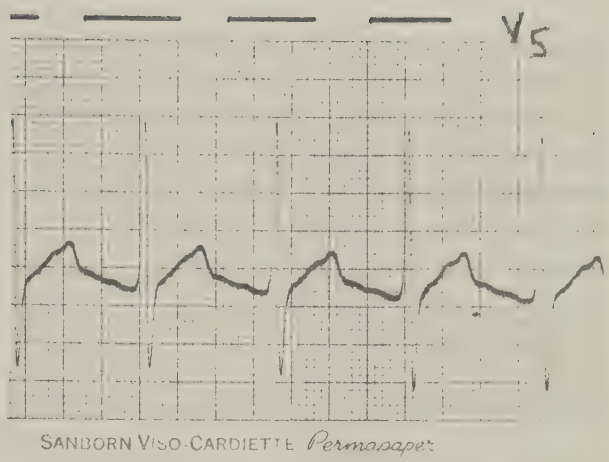


Fig 2

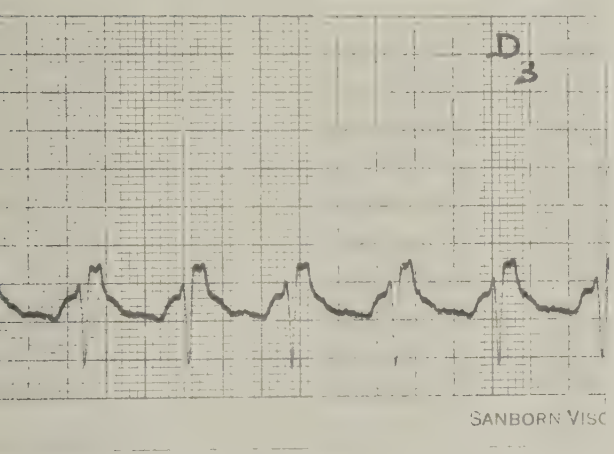


Fig. 3

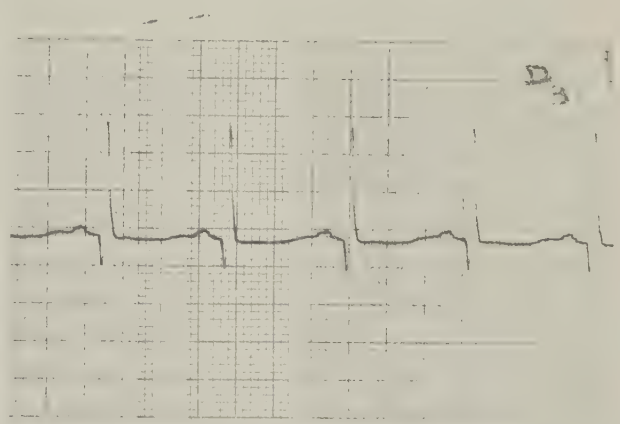


Fig 4

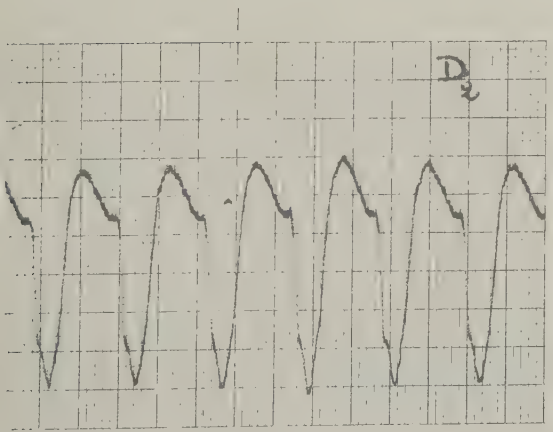


Fig 5

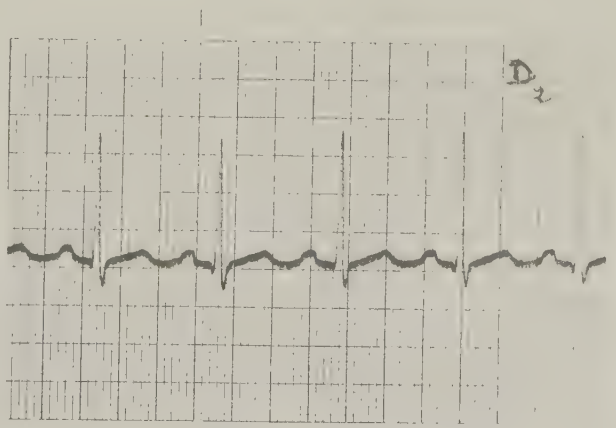


Fig 6

< 2g	6			
2g ≤ X < 3g	4	1	3	1
3g ≤ X < 4g	3			
X ≥ 4g	4		1	1

Durée de QRS dans les intoxications par la Quinidine

	8/100	9 à 12/100	12 à 14/100	14/100
< 2g	3	1		1
2g ≤ X < 3g			2	1
3g ≤ X < 4g				2

Durée de QRS dans les intoxications par l'Ajmaline

	Normale	Obnubilation	I	II	III
< 2g				1	
2g ≤ X < 3g	1	1	2		1
3g ≤ X < 4g	3				
X ≥ 4g	1	1	1		1

Conscience dans les intoxications par la Quinidine

	Normale	Obnubilation	Décès
< 2g	2		
2g ≤ X < 3g		1	
3g ≤ X < 4g			1
X ≥ 4g			1

Conscience dans les intoxications par l'Ajmaline

	Benzo-diazépine	Barbi-turiques	Imipra-miniques	Equanil	Divers	Pures
Quinidine	9	2	1	1	7	13
Ajmaline	3	2	1	1	3	4

Associations

T R A I T E M E N T

Nous envisagerons maintenant les différents traitements proposés et leurs résultats en cas d'intoxication par la Quinidine ou l'Ajmaline.

Dans les différents cas trouvés dans la littérature ainsi que dans notre expérience personnelle, le traitement le plus couramment mis en route en cas de modification de l'E.C.G. consiste en perfusion de Lactate molaire de sodium.

Diverses expériences ont été faites :

Deux lots de chiens reçoivent des doses identiques de Quinidine ou d'Ajmaline en perfusion; un des deux lots est ensuite perfusé par du Lactate molaire de sodium. On compare alors l'effet de la drogue sur les deux groupes (1; 41). On en tire les conclusions suivantes :

- l'administration de lactate ne doit pas être débutée systémétiquement car il diminue l'élimination urinaire de la Quinidine ou de l'Ajmaline par alcanisation des urines.

- on observe une régression des anomalies électrocardiographiques, c'est à dire l'allongement de PR, QRS et QT. Ces effets sont obtenus en quelques minutes. Cependant, ce traitement a des limites et une dissociation auriculo-ventriculaire est irréversible

Donné chez le chien à titre préventif, il faut administrer des doses de Quinidine plus importantes pour obtenir les mêmes modifications de l'E.C.G. que le chien n'ayant pas reçu de lactate.

- la chute de la tension artérielle est corrigée par la perfusion de lactate si elle n'est pas trop importante. Cette normalisation est parallèle à la régression des troubles de l'E.C.G.

Par contre, en cas de chute tensionnelle importante, supérieure à 40 mm de mercure, la perfusion de lactate n'a aucun effet.

- la quinidinémie est baissée par le lactate,

- du point de vue électrolytique, le lactate baisse la kaliémie, augmente la natrémie et entraine une alcalose métabolique.

Différentes hypothèses permettent d'expliquer l'action des perfusions de lactate molaire de sodium sur les intoxications par la Quinidine ou l'Ajmaline :

1°- Il diminuerait la quinidinémie par simple hémodilution. Hypothèse en fait très contestable car ce n'est pas le toxique circulant qui est responsable de la symptomatologie cardiaque.

.../...

2°- Il diminuerait la kaliémie

- par entrée de potassium dans la cellule
- par augmentation de l'élimination urinaire de potassium
- par augmentation de la natrémie ce qui inhibe les effets dus à l'hyperkaliémie.

Cette diminution de la kaliémie améliore la conduction et le rythme cardiaque.

3°- La Quinidine et l'Ajmaline entrainent une tendance à l'acidose par défaillance cardiaque.

Le lactate par son action alcalinisante corrige cet effe

4°- Le lactate lui-même serait une source d'énergie pour le muscle cardiaque : le lactate peut entrer dans le cycle de Krebs par sa transformation en Pyruvate par le Coenzyme diphosphopyridine nucléotide.

Le cycle de Krebs est alors plus efficace.

5°- Enfin le lactate augmenterait la tension artérielle

- par diminution de l'effet dépresseur cardiaque des antiarythmiques et donc augmentation de la contractilité cardiaque
- par augmentation du débit cardiaque et du flux coronaire
- par combinaison de tous ces effets

Sur les 37 intoxications qne nous avons trouvées à l'hôpital Fernand Widal, 11 ont nécessité des perfusions de Lactate. Nous décrirons les 6 où l'action de la perfusion de lactate a été la plus caractéristique.

- Dans une intoxication par 3g d'Ajmaline, on observe au bout de quelques heures des épisodes de "torsade de pointe" cédant pa massage cardiaque externe et oxygène. QRS est de 30/100 s; après 100m de lactate, il n'est plus que de 12/100 s.

- Trois heures après une intoxication par 20 comprimés de Natisédine, l'E.C.G. montre un allongement de PR à 20/100 et de QRS à 16/100 avec image de B.B.D. complet.

Après une perfusion de 250 cm3 de lactate molaire, PR est de 16/100 et QRS de 8/100.

- Trois heures après absorption de 40 comprimés de Carciorythmine 5, on note sur l'E.C.G.
  - PR : 24/100
  - QRS : 14/100
  - troubles de la repolarisation diffus
  - grandes ondes S jusqu'en V7

Après perfusion de 250 cm3 de lactate, PR est revenu à 15/100 et QRS à 10/100.

.../...

- Une intoxication par la Quinidine déclenche, à la 9ème heure, une "torsade de pointe".

Après 750 ml de lactate en perfusion, le pouls est à 65 par minute et QRS à 12/100.

- Huit heures après la prise de 35 comprimés de Cardiorythmine 5, l'E.C.G. est très perturbé avec PR : 20/100
QRS : 16/100
QT : 36/100

La perfusion de 500 ml de lactate ramène l'E.C.G. à la normale.

- Un autre malade, ayant absorbé 150 centigram.d'Ajmaline, présente un PR à 20/100 et un QRS à 16/100.

Après 40 ml de lactate, PR est de 18/100 et QRS de 12/100.

Nous pensons donc que la perfusion de lactate molaire de sodium est un élément important du traitement des intoxications par la Quinidine ou l'Ajmaline. Son utilisation doit cependant répondre à des règles précises :

- il ne doit pas être donné à titre préventif car il diminue l'élimination urinaire spontanée du toxique
- on ajoute du potassium dans la perfusion afin de prévenir l'hypokaliémie induite par l'alcalose
- on débute de principe la perfusion lorsque la durée de QRS est de 50 % supérieure à sa valeur initiale.

Comme dans toute intoxication par voie bucale, nous pensons que l'intérêt du lavage gastrique ne se discute pas.

Il doit être fait avec de l'eau tiède salée et abondant; il sera poursuivi tant qu'il ramène des comprimés.

Lorsque l'intoxiqué présente des troubles de la conscience, le lavage gastrique est contre-indiqué en raison du risque de régurgitation bronchique; il doit cependant être fait après intubation.

L'Ajmaline et la Quinidine sont absorbées très rapidement avec un pic de concentration sanguine maximum à la 2ème-3ème heure; le lavage doit donc être fait précocement.

Une étude statistique de la valeur du lavage gastrique dans nos cas cliniques est difficile en raison de la fréquence des intoxications polymédicementeuses gênant l'appréciation de l'état de conscience.

Cependant, en cas de lavage le retour de la conscience et de l'E.C.G. à la normale se fait dans des délais plus brefs.

.../...

En particulier, dans 2 intoxications par des doses de produit supérieures à 3 g ayant eu un lavage gastrique précoce et d'environ 14 litres, on observe ni troubles de la conscience ni modification de l'E.C.G.

Nous avons trouvé dans la littérature, un cas d'intoxication traité par le Propranolol (35).

Une femme de 32 ans, porteuse d'un rétrécissement mitral, est en fibrillation auriculaire.

Elle est d'abord traitée par Digitaline, diurétiques et anticoagulant; on tente ensuite une réduction de la fibrillation par la Quinidine à raison de 0,3g toutes les 2 heures pendant 14 heures.

A la 8ème heure survient une syncope. L'E.C.G. montre un rythme bigéminé avec des extra-systoles ventriculaires. Il s'y greffe de nombreux épisodes de "torsade de pointe" avec perte de connaissance cédant spontanément.

On injecte alors par voie intra-veineuse lente 5 mg de Propranolol. Les battements ectopiques cessent pendant une heure puis reprennent.

On renouvelle l'injection, ce qui entraine une amélioration pendant 3 heures.

On prescrit alors du propranolol per os : les troubles du rythme cessent. Le rythme sinusal est ensuite rétabli par cho électrique.

Nous n'avons pas trouvé, dans les cas d'intoxications de l'Hôpital Fernand Widal de traitement par le Propranol.

En fait, cette thérapeutique paraît peu logique en cas d'intoxication massive par Quinidine ou Ajmaline car elle augment les risques de conduction et de dépression myocardiques.

Devant des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, on peut proposer la mise en place de sondes d'entrainemen électrosystolique. Mais la Quinidine et l'Ajmaline agissent au niveau même de la cellule en diminuant l'"irritabilité", ce qui limite l'effe de la stimulation électrique.

En outre, il y a risque de tachycardie ventriculair par arrivée de l'impulsion pendant la période vulnérable ventriculair bien que cette impulsion soit de faible intensité et de courte durée.

Il faut donc un stimulateur à fréquence et intensit réglables; les impulsions doivent être légèrement supérieures au seui d'excitation diastolique (12-37).

.../...

Dans nos cas, nous n'avons trouvé qu'une intoxication où la montée d'une sonde d'entrainement endo-cavitaire a été décidée devant des troubles de la conduction intra-ventriculaire; elle n'a pu empêcher un arrêt cardiaque. L'activité cardiaque est repartie par massage cardiaque externe et perfusion de Lactate molaire de sodium.

A côté de ces traitements spécifiques de l'intoxication par les antiarythmiques, nous appliquons également des traitements communs à plusieurs intoxications :

- dès qu'il y a des troubles de la conscience, le malade est intubé et placé sous ventilation assistée
- des soins de nursing permettent d'éviter les escarres
- la surveillance par scope est systématique
- l'élimination du toxique sera favorisée par la mise en diurèse.

S'il s'agit d'une intoxication pure par la Quinidine ou l'Ajmaline, on prescrit une diurèse osmotique neutre associant, à raison de 1 litre par 10 Kg de poids et par 24 heures en perfusion :

- la moitié en glucosé à 10 %
- la moitié en mannitol à 10 %

avec, dans chaque flacon de 500 ml, 1,5g de chlorure de potassium et 0,5g de chlorure de sodium.

Si l'intoxication associe des barbituriques, on aura recours à une diurèse osmotique alcaline, bien que l'alcalinisation des urines diminue l'élimination de la Quinidine ou de l'Ajmaline. Elle associe en même quantité :

- 1/3 de mannitol à 10 %
- 1/3 de glucosé à 10 %
- 1/3 de bicarbonate.

La même quantité d'électrolyte est placée dans chaque flacon; les flacons seront alternés.

- dans une de nos observations, la survenue d'une "torsade de pointe" a fait pratiquer un choc électrique externe de 300 joules. Elle n'a pas récidivée.

.../...

CONCLUSION

Les effets de la Quinine sur le coeur ont été découverts dès 1749; par contre, l'utilisation de l'Ajmaline ne date que de dix ans.

Ces médicaments sont absorbés très rapidement par l'intestin grêle avec une concentration sanguine maxima en 2-3 heures; le taux sanguin n'est pas un bon reflet de l'activité thérapeutique car la sensibilité est très variable selon les sujets. L'élimination est également rapide et se fait par voie urinaire.

Leur mécanisme d'action est identique : ils agissent sur la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions sodium et potassium. En effet, ils ralentissent l'entrée de sodium dans la cellule et la sortie de potassium.

Par contre, le mécanisme d'action intime est mal connu.

Ces mouvements ioniques permettent d'expliquer l'effet au niveau du myocarde :

- action bathmotrope négative
- action dromotrope négative qui se traduit sur l'électrocardiogramme par un allongement de l'espace PR et de QRS.

Depuis l'apparition du choc électrique externe pour réduire les arythmies, ces médicaments sont surtout utilisés pour prévenir les récidives.

Nous avons trouvé quelques cas d'intoxication dans la littérature.

A la clinique toxicologique de l'Hôpital Fernand Widal, 37 intoxications massives par ces produits ont été traitées en 5 ans.

Il s'agit en général d'intoxications mixtes, le plus souvent associées à des barbituriques. Il convient de signaler que les cas transférés sont en général les cas posant le plus de problème soit en raison de l'importance de la dose soit en raison de l'évolution alarmante.

Les troubles de la conscience sont difficiles à apprécier en raison de cette association fréquente avec des barbituriques.

Les modifications de l'électrocardiagramme sont quasi-constantes et surviennent en 2-3 heures. On note :

- un bloc auriculo-ventriculaire de degré variable
- un allongement de QRS.

.../...

Lorsque les troubles de la conduction sont importants, on peut observer des aspects de "torsades de pointes".

Le traitement comporte :

- un lavage gastrique qui doit être abondant et le plus précoce possible
- une diurèse osmotique
- une perfusion de lactate molaire de sodium associé à du chlorure de potassium dès qu'il y a des troubles cardiaques, avec QRS supérieur de 50 % à sa valeur initiale.

Cette perfusion ne sera pas systématique car elle diminue l'élimination urinaire des toxiques par alcanisation des urines. Mais le toxique circulant n'étant pas responsable des troubles cardiaques, son élimination passe au second plan dès l'apparition de ceux-ci; l'alcanisation des urines ne doit donc en aucun cas faire rejeter le traitement par le lactate.

Nous devons, enfin, insister sur un point : chez la plupart des intoxiqués, des drogues avaient été prescrites pour des manifestations neurotoniques (palpitations, ...) survenant sur un terrain particulier (tentatives d'autolyse antérieure fréquente). L'effet sédatif obtenu est certainement dû au barbiturique associé à l'Ajmaline ou à la Quinidine dans les préparations du commerce et non à l'antiarythmique lui-même.

Un sédatif banal peu toxique aurait certainement permis d'obtenir l'effet thérapeutique recherché et d'éviter une intoxication par un médicament pouvant avoir des effets cardiaques dramatiques.

Sur ces 37 intoxications, 3 sont décédés :

- 2 avaient absorbé de fortes doses d'Ajmaline pure et le 3ème une forte dose de Quinidine associée à 200 mg de Diazépane.
- 2 étaient décédés en arrivant à Fernand Widal, le 3ème est décédé en coma dépassé.

Le Président de Thèse

Le Doyen

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur
de l'Académie de Paris

BIBLIOGRAPHIE

1 - Bellet S., Hamdan G., Somlyo A., Lara R.
The reversal of cardiotoxic effects of Quinidine by molar Sodium Lactate; an experimental study.
Am; J. Med. Sc., 237; 165-176; 1959

2- Bercovici J.-P. et Fréjaville J.-P.
Du choc circulatoire dans une intoxication par la Cardiorythmine.
Bull. Med. Légale et Toxic. Méd., 1966 Septembre.

3 - Boutron
A propos de six cas d'intoxication par l'Ajmaline chez l'adulte per os.
Thèse de Médecine

4 - Bouvrain Y. et Zacouto
L'entrainement électrosystolique du coeur (Utilisation médicale)
P.M., 69; 525-528; 1961

5 - Conn L. H. and Luchi R. J.
Some quantitative aspects of the binding of Quinidine and related quinoline compounds by human serum Albumin.
Journal of Clinical Investigations, 40; 509-516; 1961

6 - Conn H. L. and Luchi R. J.
Some cellular and metabolic considerations relating to the action of Quinidine as a prototype antiarrhythmic agent.
Am. J. Med., 37; 685-698; 1964

7 - De Graff A.C. et Lyon A.F.
Antiarrhythmic drugs.
Am. Heart J., 69; 713-715 : 1965
69; 834-837 : 1965
70; 139-141 : 1965

8 - Delmas P.
Intoxication accidentelle par l'Ajmaline chez l'enfant; à propos d'une observation.
Thèse de Médecine - Lille - 1964

9 - Dessertenne F., Gourgon R., Coumel Ph., Fabiato A.
Tachycardie ventriculaire et "torsades de pointes".
Ann. Cardiol. Angiol.; 20; 243-251; 1971

10 - Di Matteo J.
La Quinidine et ses indications actuelles dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.
Concours Médical, 93; 7205-7211; 1971

11 - Di Matteo J. et Delvaux J.-C.
La Quinidine
Annales de cardiologie et d'Angiologie, 19; 344-351; 1970

12 - Faivre G., Gilgenkrantz J.M., Petitier H., Weiller H., Dodinot B
Possibilités et limites de l'entrainement électrosystolique dans les intoxications digitaliques et quinidiques.
Arch. Mal. du Coeur; 10; 1373-1385; 1968

13 - Focke B.
Intoxication par l'Ajmaline chez l'enfant.
P.M., 40; 2252; 1955

14 - Friedberg C. K.
Quinidine toxicity in "Diceases of the heart".
3rd edition, Sauders Publ., Philadelphia, 1966
Chap. 15, pp. 553-556

15 - Gaultier M. et Fournier E.
Traitement de la défaillance cardiaque au cours des intoxications aiguës.
Cahier du Collège de Médecine des Hôp. de Paris, 9; 57-74; 1968

16 - Gaultier M. et Potter M.
Coeur et intoxication.
Coeur et Médecine interne, 2; 247-252; 1963

17 - Gold H.
La Quinidine dans les troubles du rythme cardiaque - Actions toxiques (pp 11-17).
Masson Edit. Paris, 1951

18 - Goodman L. S. et Gilman A.
The pharmacological basis of therapeutics.
3rd edition, Macmillan company Publ. New York 1965
Chap. 32; Antiarrhythmic drugs (pp. 705-706)

19 - Hager W., Friedrich K.F., Wink K., Wegehoupt R.
Suizidversuch mit Ajmalin.
Dtsch. Med. I; 93; 1809-1812; 1968

20 - Jornod J.C., Barrelet J.A.
Suicidal attempt by overdosage of Ajmaline.
Am. Heart J., 70; 719-720; 1965

21 - Kerr F., Kenoyer G. et Bilitch M.
Quinidine overdose-Neurological and cardiovascular toxicity in a normal person.
British Heart Journal, 33; 629-631; 1971

22 - Kuschinsky G. und Reuter H.
Uber den Wirkungsmechanismus von Ajmalin.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak, 242; 17-23; 1961

23 - Louis-Gustave A.
Accidents cardio-vasculaires du traitement quinique. Etude de 15 observations (dont 4 morts subites).
Thèse de Médecine - Paris - 1969

24 - Luchi R.J., Helwig J. et Conn H.L.
Quinidine toxicity and its treatement.
Am. Heart J., 65; 340-349; 1963

25 - Martinet
Contribution à l'étude du traitement des troubles du rythme cardiaque par l'Ajmaline I.V.
Thèse de Médecine - Paris - 1964

26 - Martin-Noël P., Denis B., Grunwald D., Rival M., Mallion J.-M., Lanney de Courten J.-E.
Intoxication volontaire par la Cardiorythmine 5.
Grenoble Médico-chirurgical

27 - Motte G., Fabiato A. et Slama R.
Extrait de Pharmacologie et Pratique Thérapeutique de quelques médicaments utilisés en cardiologie d'urgence.
Revue du Praticien, 19; 3643-3644; 1969

28 - Noble J., Jornod J., Buhler J.-C.
Tentative de suicide à l'Ajmaline.
Schweiz. Med. Wschr., 101; 672-674; 1971

29 - Pony J.-C., Guérin R., Leblay L., Leborgne P. et Huguenin A.
Un cas d'intoxication par l'Ajmaline.
L'Ouest Médical, 20; 604-607; 1967

30 - Potter M.
Intoxications digitaliques et manifestations cardiovasculaires des intoxications massives par la Quinine et la Chloroquine.
Thèse de Médecine - Paris - 1962

31 - Rainier-Pope C.R., Schrire V., Beck W., Barnard C.N.
The treatement of Quinidine-induced ventricular fibrillation by closed-chest resuscitation and external defibrillation.
Am. Heart J., 63; 582-589; 1962

32 - Schmitt H.
Eléments de Pharmacologie.
Flammarion Edit. Paris 1967 (pp 216-218)

33 - Schmitt H., Laubie M. et Fréjaville J.-P.
Extrait de Pharmacologie. Médicaments du coeur.
Documentation Médicale Permanente, 47; 39-45; 1969

34 - Schmitt H. et Mme Schmitt H.
Sur la pharmacologie de l'Ajmaline.
Arch. Int. Pharmacodyn., 127; 163-179; 1960

35 - Seaton B.
Quinidine induced paroxismal ventricular fibrillation treated with Propranolol.
Brit. Med. J., 1; 1522-1523; 1966

36 - Shaftel N. et Halpern A.
The Quinidine problem.
Angiologie, 9; 34-46; 1958

37 - Slama R., Coumel Ph.
L'entrainement électrosystolique du coeur.
Rev. Prat., 16; 3891-3907; 1966

38 - Visy A.
Influence de l'Ajmaline sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire (Etude expérimentale chez le chien).
Thèse de Médecine - Clermont-Ferrand - 1966

39 - Warfvige L. E.
Acute Quinidine poisoning in a three-years-old child.
Acta Pediat., 39; 262-264; 1950

40 - Wasserman F., Brodsky L., Dick M.M., Kathe J.H. and Rodensky P.L.
Successful treatement of Quinidine and Procaïne Amide intoxication.
New Eng. J. Med., 259; 797-802; 1958

41 - Wasserman F., Brodsky L., Kathe J.H., Rodensky P.L., Dick M.M., Denton P.S.
The effect of Molar Sodium Lactate in Quinidine intoxication. An experimental study.
Am. J. of Cardiol.; 3; 294-299; 1959

42 - Watanabe Y., Dreifus L.S., Likoff W.
Electrophysiologic antagonism and synergism of Potassium and antiarrhythmic agents.
Am. J. Cardiol., 12; 702-710; 1963

43 - Weintraub R.M., Liberto-Pechet M.D., Benjamen-Alexander M.D.
Rapid diagnostic of drug-induced thrombocytopenic purpura.
J.A.M.A., 180; 528-532; 1962